

BEST AVAILABLE COPY

PCT/JP2004/008270

08.06.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

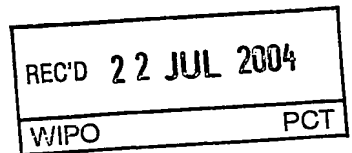
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 6月10日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-165161  
[ST. 10/C]: [JP2003-165161]

出 願 人  
Applicant(s): 藤沢薬品工業株式会社

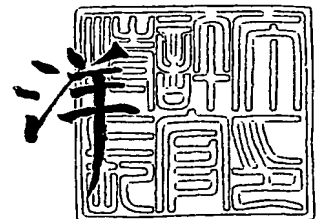


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月 9日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特2004-3059485

【書類名】 特許願  
【整理番号】 R2V12718  
【提出日】 平成15年 6月10日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 B65D 83/14  
【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工業株式会社内

【氏名】 吉田 裕光

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工業株式会社内

【氏名】 伊藤 英樹

【特許出願人】

【識別番号】 000005245

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

【氏名又は名称】 藤沢薬品工業株式会社

【代表者】 青木 初夫

【代理人】

【識別番号】 100080621

【弁理士】

【氏名又は名称】 矢野 寿一郎

【電話番号】 06-6944-0651

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001890

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】

要約書 1

【プルーフの要否】

要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 封入容器

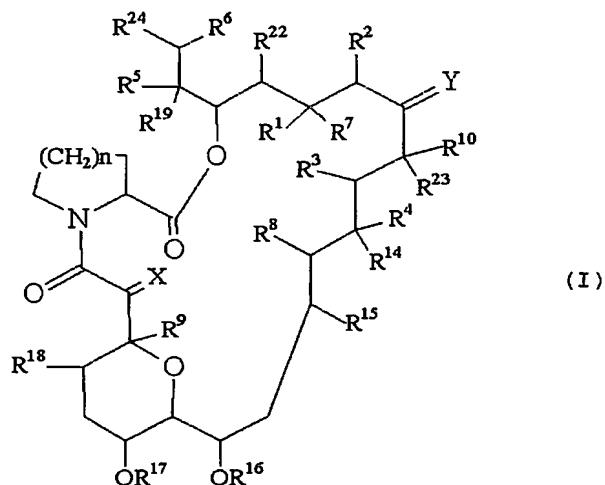
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 マクロライド系化合物を含有するエアゾール組成物が封入される封入容器において、

該封入容器を構成する材料として、ブチルゴム、エチレンプロピレンゴム、ポリエチレン、熱可塑性エラストマー、ポリブチレンテレフタレート、からなる群から一種類または複数種類を選択した、ことを特徴とする封入容器。

【請求項 2】 前記マクロライド系化合物が、下記一般式 (I) で表されるトリシクロ化合物またはその医薬として許容される塩である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の封入容器。

【化 1】



(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> の隣接するそれぞれの対は、各々独立して、

a) 2つの隣接する水素原子を表すか、もしくは R<sup>2</sup> はアルキル基であってもよく、または、

b) 結合しているそれぞれの炭素原子どうしの間でもうひとつの結合を形成してもよく；

R<sup>7</sup>は水素原子、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、もしくはアルキルオキシ基を表すか、またはR<sup>1</sup>と共になってオキシ基を表してもよく；

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は独立して、水素原子、ヒドロキシ基を；

R<sup>10</sup>は水素原子、アルキル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルケニル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルケニル基、またはオキシ基によって置換されたアルキル基を；

Xはオキシ基、(水素原子、ヒドロキシ基)、(水素原子、水素原子)、または式-CH<sub>2</sub>O-で表される基を；

Yはオキシ基、(水素原子、ヒドロキシ基)、(水素原子、水素原子)、または式N-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>もしくはN-OR<sup>13</sup>で表される基を；

R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は独立して水素原子、アルキル基、アリール基またはトシル基を；

R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>22</sup>およびR<sup>23</sup>は独立して水素原子またはアルキル基を；

R<sup>24</sup>は、所望により置換されていてもよい、1以上の複素原子を含み得る環；

nは1または2を表す。

上記の意味に加え、さらにY、R<sup>10</sup>およびR<sup>23</sup>はそれらが結合している炭素原子と一緒になって飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子および／もしくは酸素原子を含有する複素環基を表していてもよいが、その複素環基は、アルキル基、ヒドロキシ基、アルキルオキシ基、ベンジル基、式-CH<sub>2</sub>Se(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)で表される基、および1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基から選ばれる1以上の基によって置換されていてもよい。)

【請求項3】 前記トリシクロ化合物(I)が、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の隣接するそれぞれの対が、それらが結合する炭素原子との間に形成されたもう一つの結合を形成しており、

R<sup>8</sup>とR<sup>23</sup>は独立して水素原子、

R<sup>9</sup>はヒドロキシ基、

R<sup>10</sup>はメチル、エチル、プロピルまたはアリル基、

Xは(水素原子、水素原子)またはオキシ基、

Yはオキシ基、

R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>とR<sup>22</sup>はそれぞれメチル基、

R<sup>24</sup>は、3-R<sup>20</sup>-4-R<sup>21</sup>-シクロヘキシル基、

その中で、R<sup>20</sup>はヒドロキシ、アルキルオキシ、オキシ、

または-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、

およびR<sup>21</sup>はヒドロキシ、-OCN、アルキルオキシ、適当な置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ、-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、保護されたヒドロキシ、クロロ、ブロモ、ヨード、アミノオキザリルオキシ、アジド基、p-トリルオキシチオカルボニルオキシ、

またはR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>CHCOO- (式中、R<sup>25</sup>は所望により保護されていてよいヒドロキシ基、または保護されたアミノ基、およびR<sup>26</sup>は水素原子またはメチル)、

またはR<sup>20</sup>とR<sup>21</sup>は一緒になって、エポキシド環の酸素原子を形成し、そしてnは1または2で示される化合物である、ことを特徴とする請求項2に記載の封入容器。

【請求項4】 前記トリシクロ化合物(I)が、17-アリル-1, 14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサー-4-アザトリシクロ[2.2.3.1.0<sup>4</sup>.9]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオンまたはその水和物である、ことを特徴とする請求項3に記載の封入容器。

【請求項5】 前記エアゾール組成物は、液化ヒドロフルオロアルカンを含む、ことを特徴とする請求項1から請求項4までのいずれか一項に記載の封入容器。

【請求項6】 前記エアゾール組成物は、中鎖脂肪酸トリグリセライドを含む、ことを特徴とする請求項1から請求項5までのいずれか一項に記載の封

入容器。

【請求項 7】 前記封入容器が定量噴霧式吸入器であって、該定量噴霧式吸入器のバルブ部を構成する材料として、ブチルゴム、エチレンプロピレンゴム、ポリエチレン、熱可塑性エラストマー、ポリブチレンテレフタレート、からなる群から一種類または複数種類を選択した、ことを特徴とする請求項 1 から請求項 6 までのいずれか一項に記載の封入容器。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、エアゾール組成物を封入する封入容器に関する。

【0002】

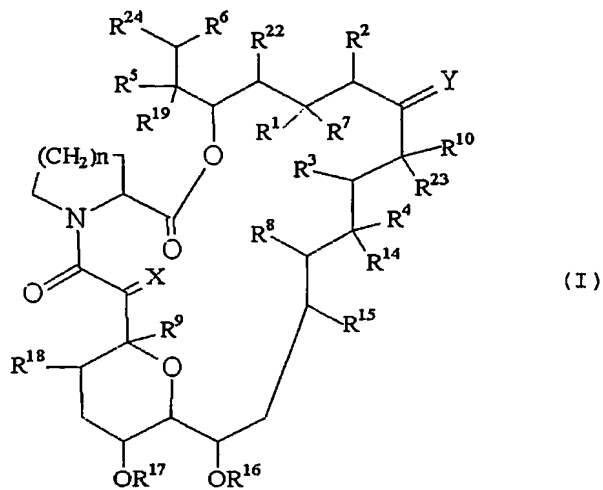
【従来の技術】

本発明において使用されるマクロライド系化合物とは大環状ラクトンであり、環の員数 12 またはそれ以上の化合物の総称である。これには、ラパマイシン、タクロリムス (FK506)、アスコマイシン等の *Streptomyces* 属の微生物が産出するマクロライド系化合物やその類似体、およびそれらの誘導体が豊富に存在する。

マクロライド系化合物の好ましい一つの例としては、下記構造式 (化 2) で表されるトリシクロ化合物 (I) およびその医薬として許容される塩が挙げられる。

【0003】

## 【化 2】



(式中、 $R^1$  および  $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の隣接するそれぞれの対は、各々独立して、

a) 2つの隣接する水素原子を表すか、もしくは $R^2$ はアルキル基であってもよく、または、

b) 結合しているそれぞれの炭素原子どうしの間でもうひとつの結合を形成してもよく；

$R^7$ は水素原子、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、もしくはアルキルオキシ基を表すか、または $R^1$ と共にオキシ基を表してもよく；

$R^8$ および $R^9$ は独立して、水素原子、ヒドロキシ基を；

$R^{10}$ は水素原子、アルキル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルケニル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルケニル基、またはオキシ基によって置換されたアルキル基を；

Xはオキシ基、(水素原子、ヒドロキシ基)、(水素原子、水素原子)、または式 $-CH_2O-$ で表される基を；

Yはオキシ基、(水素原子、ヒドロキシ基)、(水素原子、水素原子)、または式 $N-NR^{11}R^{12}$ もしくは $N-OR^{13}$ で表される基を；

$R^{11}$ および $R^{12}$ は独立して水素原子、アルキル基、アリール基またはトシ

ル基を；

R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>22</sup>およびR<sup>23</sup>は独立して水素原子またはアルキル基を；

R<sup>24</sup>は、所望により置換されていてもよい、1以上の複素原子を含み得る環；

nは1または2を表す。

上記の意味に加え、さらにY、R<sup>10</sup>およびR<sup>23</sup>はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子および／もしくは酸素原子を含有する複素環基を表していてもよいが、その複素環基は、アルキル基、ヒドロキシ基、アルキルオキシ基、ベンジル基、式-CH<sub>2</sub>Se(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)で表される基、および1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基から選ばれる1以上の基によって置換されていてもよい。)

好ましいR<sup>24</sup>としては、適当な置換基を有していてもよいシクロ(C<sub>5</sub>-7)アルキル基を挙げることが出来るが、例えば次のような基を例示することが出来る。

(a) 3, 4-ジオキソ-シクロヘキシル基；

(b) 3-R<sup>20</sup>-4-R<sup>21</sup>-シクロヘキシル基、

その中で、R<sup>20</sup>はヒドロキシ、アルキルオキシ、オキソ、

または-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、

およびR<sup>21</sup>はヒドロキシ、-OCN、アルキルオキシ、適当な置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ、-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、保護されたヒドロキシ、クロロ、ブロモ、ヨード、アミノオキザリルオキシ、アジド基、p-トリルオキシチオカルボニルオキシ、またはR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>CHCOO- (式中、R<sup>25</sup>は所望により保護されていてもよいヒドロキシ基、または保護されたアミノ基、およびR<sup>26</sup>は水素原子またはメチル、またはR<sup>20</sup>とR<sup>21</sup>は一緒になって、エポキシド環の酸素原子を形成する)；または、

(c) シクロペンチル基であって、そのシクロペンチル基は、メトキシメチル、所望により保護されたヒドロキシメチル、アシルオキシメチル (その中において

、アシル部分は、所望により 4 級化されていてもよいジメチルアミノ基またはエステル化されていてもよいカルボキシ基)、1 個またはそれ以上の保護されていてもよいアミノおよび／またはヒドロキシ基、またはアミノオキザリルオキシメチルで置換されている。好ましい例は、2-ホルミル-シクロペンチル基である。

#### 【0004】

トリシクロ化合物の一般式 (I) において使用されている各定義およびその具体例、並びにその好ましい実施態様を以下に詳細に説明する。

「低級」とは特に指示がなければ、炭素原子 1～6 個を有する基を意味するものとする。

「アルキル基」および「アルキルオキシ基」のアルキル部分の好ましい例としては、直鎖もしくは分枝鎖脂肪族炭化水素残基が挙げられ、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の低級アルキル基が挙げられる。

「アルケニル基」の好ましい例としては、1 個の二重結合を含有する直鎖もしくは分枝鎖脂肪族炭化水素残基が挙げられ、例えばビニル、プロペニル（アリル等）、ブテニル、メチルプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル等の低級アルケニル基が挙げられる。

「アリール基」の好ましい例としては、フェニル、トリル、キシリル、クメニル、メシチル、ナフチル等が挙げられる。

「保護されたヒドロキシ基」および「保護されたアミノ」における好ましい保護基としては、例えばメチルチオメチル、エチルチオメチル、プロピルチオメチル、イソプロピルチオメチル、ブチルチオメチル、イソブチルチオメチル、ヘキシルチオメチル等の低級アルキルチオメチル基のような 1-（低級アルキルチオ）（低級）アルキル基、さらに好ましいものとして C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキルチオメチル基、最も好ましいものとしてメチルチオメチル基；

例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリブチルシリル、第三級ブチルジメチルシリル、トリ第三級ブチルシリル等のトリ（低級）アルキルシリル、例えばメチルジフェニルシリル、エチルジフェニルシリル、プロピルジ

フェニルシリル、第三級ブチルージフェニルシリル等の低級アルキルージアリールシリル等のようなトリ置換シリル基、さらに好ましいものとしてトリ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルシリル基およびC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルジフェニルシリル基、最も好ましいものとして第三級ブチルージメチルシリル基および第三級ブチルージフェニルシリル基;

カルボン酸、スルホン酸およびカルバミン酸から誘導される脂肪族アシル基、芳香族アシル基および芳香族基で置換された脂肪族アシル基のようなアシル基; 等が挙げられる。

脂肪族アシル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、カルボキシアセチル、カルボキシプロピオニル、カルボキシブチリル、カルボキシヘキサノイル等の、カルボキシのような適当な置換基を1個以上有していてもよい低級アルカノイル基;

例えばシクロプロピルオキシアセチル、シクロブチルオキシプロピオニル、シクロヘプチルオキシブチリル、メンチルオキシアセチル、メンチルオキシプロピオニル、メンチルオキシブチリル、メンチルオキシペンタノイル、メンチルオキシヘキサノイル等の、低級アルキルのような適当な置換基を1個以上有していてもよいシクロ(低級)アルキルオキシ(低級)アルカノイル基;

カンファースルホニル基;

例えばカルボキシメチルカルバモイル、カルボキシエチルカルバモイル、カルボキシプロピルカルバモイル、カルボキシブチルカルバモイル、カルボキシペンチルカルバモイル、カルボキシヘキシルカルバモイル等のカルボキシ(低級)アルキルカルバモイル基、または例えばトリメチルシリルメトキシカルボニルエチルカルバモイル、トリメチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、トリエチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、第三級ブチルジメチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、トリメチルシリルプロポキシカルボニルブチルカルバモイル基等のトリ(低級)アルキルシリル(低級)アルキルオキシカルボニル(低級)アルキルカルバモイル基等の、カルボキシもしくは保護されたカルボキシのような適当な置換基を1個以上有する低級アルキ

ルカルバモイル基等が挙げられる。

芳香族アシル基としては、例えばベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、ニトロベンゾイル、ジニトロベンゾイル、ニトロナフトイル等の、ニトロのような適当な置換基を1個以上有してもよいアロイル基；

例えばベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、キシレンスルホニル、ナフタレンスルホニル、フルオロベンゼンスルホニル、クロロベンゼンスルホニル、ブromoベンゼンスルホニル、ヨードベンゼンスルホニル等の、ハロゲンのような適当な置換基を1個以上有していてもよいアレンスルホニル基等が挙げられる。

芳香族基で置換された脂肪族アシル基としては、例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリル、2-トリフルオロメチル-2-メトキシ-2-フェニルアセチル、2-エチル-2-トリフルオロメチル-2-フェニルアセチル、2-トリフルオロメチル-2-プロポキシ-2-フェニルアセチル等の、低級アルキルオキシまたはトリハロ（低級）アルキルのような適当な置換基を1個以上有していてもよいアル（低級）アルカノイル基等が挙げられる。

上記アシル基中、さらに好ましいアシル基としては、カルボキシを有してもよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルカノイル基、シクロアルキル部分に（C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>）アルキルを2個有するシクロ（C<sub>5</sub>～C<sub>6</sub>）アルキルオキシ（C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>）アルカノイル基、カンファースルホニル基、カルボキシ（C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>）アルキルカルバモイル基、トリ（C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>）アルキルシリル（C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>）アルキルオキシカルボニル（C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>）アルキルカルバモイル基、ニトロ基を1個または2個有していてもよいベンゾイル基、ハロゲンを有するベンゼンスルホニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルオキシとトリハロ（C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>）アルキルを有するフェニル（C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>）アルカノイル基が挙げられ、それらのうち、最も好ましいものとしては、アセチル、カルボキシプロピオニル、メンチルオキシアセチル、カンファースルホニル、ベンゾイル、ニトロベンゾイル、ジニトロベンゾイル、ヨードベンゼンスルホニルおよび2-トリフルオロメチル-2-メトキシ-2-フェニルアセチルが挙げられる。

「飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子およ

び／もしくは酸素原子を含有する複素環基」の好ましい例としては、ピロリル基、テトラヒドロフリル基等が挙げられる。

「適当な置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ」の中の「適当な置換基を有していてもよいヘテロアリール」部分とは、EP-A-532088中の式Iで表される化合物の基R<sup>1</sup>として例示のものが挙げられるが、例えば、1-ヒドロキシエチルインドール-5-イルが好ましい。その開示を引用して明細書記載の一部とする。

#### 【0005】

本発明において使用されるマクロライド系化合物の代表例であるトリシクロ化合物(I)または医薬として許容されるその塩は、優れた免疫抑制作用、抗菌活性、およびその他の薬理活性を有し、その為、臓器あるいは組織の移植に対する拒絶反応、移植片対宿主反応、自己免疫疾患、および感染症等の治療および予防に有用であることが、例えば、EP-A-184162、EP-A-323042、EP-A-423714、EP-A-427680、EP-A-465426、EP-A-480623、EP-A-532088、EP-A-532089、EP-A-569337、EP-A-626385、WO89/05303、WO93/05058、WO96/31514、WO91/13889、WO91/19495、WO93/5059等に記載されており、また、それらの化合物の製造法も開示されている。それらの開示を引用して本発明の明細書記載の一部とする。

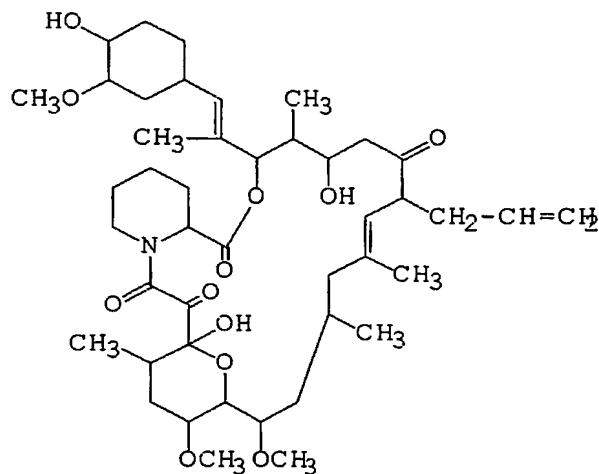
#### 【0006】

特に、FR900506(=FK506、タクロリムス)、FR900520(アスコマイシン)、FR900523およびFR900525と呼称される化合物は、ストレプトミセス(*Streptomyces*)属、例えばストレプトミセス・ツクバエンス(*Streptomyces tsukubaensis*) No. 9993(寄託機関: 日本国茨城県つくば市東1丁目1-3、通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所(旧名称: 通商産業省工業技術院微生物工業技術研究所)、寄託日: 1984年10月5日、受託番号: 微工研条寄第927号)もしくは、ストレプトミセス・ハイグロスコピカス・サブスペシス・

ヤクシマエンシス (*Streptomyces hygroscopicus* subsp. *yakushimaensis*) No. 7238 (寄託機関: 日本国茨城県つくば市町東1丁目1-3、通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所、寄託日: 1985年1月12日、受託番号: 微工研条寄第928号) (E P-A-0184162) により産生される物質であり、特に下記構造式(化3)で表される FK506 (一般名: タクロリムス) は、代表的な化合物である。

【0007】

【化3】



化学名: 17-アリル-1, 14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[2.2.3.1.0.4.9]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオン

【0008】

トリシクロ化合物(I)のうち、より好ましいものは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の隣接するそれぞれの対が、それらが結合する炭素原子との間に形成されたもう一つの結合を形成しており、

R<sup>8</sup>とR<sup>23</sup>は独立して水素原子、

R<sup>9</sup> はヒドロキシ基、

R<sup>10</sup> はメチル、エチル、プロピルまたはアリル基、

X は (水素原子、水素原子) またはオキソ基、

Y はオキソ基、

R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup> と R<sup>22</sup> はそれぞれメチル基、

R<sup>24</sup> は、3-R<sup>20</sup>-4-R<sup>21</sup>-シクロヘキシル基、

その中で、R<sup>20</sup> はヒドロキシ、アルキルオキシ、オキソ、

または -OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、

および R<sup>21</sup> はヒドロキシ、-OCN、アルキルオキシ、適当な置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ、-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、保護されたヒドロキシ、クロロ、ブromo、ヨード、アミノオキザリルオキシ、アジド基、p-トリルオキシチオカルボニルオキシ、

または R<sup>25</sup>R<sup>26</sup>CHCOO- (式中、R<sup>25</sup> は所望により保護されていてもよいヒドロキシ基、または保護されたアミノ基、および R<sup>26</sup> は水素原子またはメチル)、

または R<sup>20</sup> と R<sup>21</sup> は一緒になって、エポキシド環の酸素原子を形成し、そして n は 1 または 2 で示される化合物である。

#### 【0009】

特に好ましいトリシクロ化合物 (I) としては、タクロリムスの他に、EP-A-427680 の実施例 66a に記載の 3,3-エピークロロ-3,3-デスオキシアスコマイシン等のハロゲン化誘導体等のアスコマイシン誘導体が挙げられる。

他の好ましいマクロライド系化合物としては、メルク インデックス (MERCK INDEX) (12 版) No. 8288 に記載のラパマイシンやその誘導体が挙げられる。好ましい例としては、WO95/16691 の 1 頁の式 A の 40 位のヒドロキシが -OR<sub>1</sub> (ここで、R<sub>1</sub> はヒドロキシアルキル、ヒドロアルキルオキシアルキル、アシルアミノアルキルおよびアミノアルキル) で置換されている O-置換誘導体、例えば、40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイ

シン、40-O-(3-ヒドロキシ)プロピル-ラパマイシン、40-O-[2-(2-ヒドロキシ)エトキシ]エチル-ラパマイシンおよび40-O-(2-アセトアミノエチル)-ラパマイシンが挙げられる。これらのO-置換誘導体は、好適な反応条件下でのラパマイシン（またはジヒドロまたはデオキシラパマイシン）と脱離基（例えば、RX（ここで、Rは、アルキル、アリルまたはベンジル部分のようなO-置換基として望ましい有機ラジカルおよびXは $\text{CCl}_3\text{C}(\text{NH})\text{O}$ または $\text{CF}_3\text{SO}_3$ のような脱離基））に結合した有機ラジカルとの反応により、製造し得る。条件は、Xが $\text{CCl}_3\text{C}(\text{NH})\text{O}$ である場合、酸性または中性条件、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸、カンファースルホン酸、p-トルエンスルホン酸またはそれらの対応するピリジニウムまたは置換ピリジニウム塩の存在下、またはXが $\text{CF}_3\text{SO}_3$ である場合、ピリジン、置換ピリジン、ジイソプロピルエチルアミンまたはペンタメチルピペリジンのような塩基の存在下であり得る。最も好ましいラパマイシン誘導体は、WO94/09010に記載のような40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシンであり、前記文献の開示を引用して明細書記載の一部とする。

#### 【0010】

トリシクロ化合物（I）並びにラパマイシンおよびその誘導体は、類似の基本骨格、すなわちトリシクロマクロライド骨格と少なくとも一つの類似の生物学的特性（例えば、免疫抑制作用）を有する。

トリシクロ化合物（I）並びにラパマイシンおよびその誘導体の医薬として許容される塩としては、無毒の、医薬として許容される慣用の塩であり、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、例えばトリエチルアミン塩、N-ベンジル-N-メチルアミン塩等のアミン塩のような無機または有機塩基との塩が挙げられる。

#### 【0011】

本発明のマクロライド系化合物においては、コンホマーあるいは不斉炭素原子および二重結合に起因する光学異性体および幾何異性体のような1対以上の立体異性体が存在することがあり、そのようなコンホマーあるいは異性体もこの

発明のマクロライド系化合物の範囲に包含される。また、マクロライド系化合物は溶媒和物を形成することも出来るが、その場合も本発明の範囲に含まれる。好ましい溶媒和物としては、水和物およびエタノレートが挙げられる。

#### 【0012】

他方、医療用エアゾールは、例えば気管支喘息発作の処置のために受容者の気道の中へ微細化した形態の医薬活性化合物を吸気とともに送達するために適合した薬物送達システムであり、医薬の分野で広く用いられている。

#### 【0013】

そして、上記医療用エアゾールに用いられる、マクロライド系化合物を含有するエアゾール組成物の一例として、免疫抑制剤FK506（以下の説明では、一般名である「タクロリムス」と呼ぶこととする）を主薬として含有し、その他必要に応じて中鎖脂肪酸トリグリセライド（飽和脂肪酸  $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ;  $n=4\sim 10$ ] のトリグリセライド）からなる分散剤や、液化ヒドロフルオロアルカン（例えば、HFA-134a）からなる噴射剤等を含有するエアゾール組成物（吸入剤）の技術は公知となっている。例えば、特許文献1に記載の如くである。

#### 【0014】

このようなエアゾール組成物を封入するための封入容器の実施例としては、図1に示す如き定量噴霧式吸入器（Metered Dose Inhaler; MDI）等が挙げられる。該定量噴霧式吸入器は主に、容器部と、蓋部と、バルブ部と、で構成され、該バルブ部は、蓋部と容器部との接触部位や蓋部とバルブ部との接触部位においてエアゾール組成物が外部に漏れるのを防止するガスケット（パッキン）としての機能と、使用時に該エアゾール組成物を封入容器外に定量噴霧する機能とを兼ねている。例えば、特許文献2に記載の如くである。

#### 【0015】

##### 【特許文献1】

特許第3362394号公報

##### 【特許文献2】

特表2002-504466号公報

## 【0016】

## 【発明が解決しようとする課題】

定量噴霧式吸入器は、数mlから十数ml程度の少量のエアゾール組成物を封入する場合そのサイズが小さいことや、簡単な操作で所定量のエアゾール組成物を外部に噴霧させるためにバルブ部の構造が複雑であることから、定量噴霧式吸入器のバルブ部をアルミニウム合金やステンレス鋼等の金属材料で構成することはコスト的に困難である。よって、従来の定量噴霧式吸入器においては、該バルブ部を成形性に優れたPOM（ポリアセタール、別名：ポリオキシメチレン）やポリアミド（ナイロンー66等）、クロロプレングム（ネオプレン；デュポン・ダウの登録商標）等の樹脂で構成していた。

しかし、マクロライド系化合物を含有するエアゾール組成物を定量噴霧式吸入器に封入すると、該マクロライド系化合物が前記バルブ部を構成する樹脂に一部吸着されることが明らかとなった。このことは、上記エアゾール組成物を定量噴霧式吸入器に封入した状態で保管する場合に、該定量噴霧式吸入器内でエアゾール組成物の組成（混合比）が経時変化し、エアゾール組成物に占める主薬の割合が小さくなる可能性があることを示唆するものである。

本発明は以上の如き状況に鑑み、マクロライド系化合物を含有するエアゾール組成物を、その組成を経時変化させることなく長期間保管可能とする封入容器を提供するものである。

## 【0017】

## 【課題を解決するための手段】

本発明の解決しようとする課題は以上の如くであり、次にこの課題を解決するための手段を説明する。

## 【0018】

即ち、請求項1においては、マクロライド系化合物を含有するエアゾール組成物が封入される封入容器において、

該封入容器を構成する材料として、ブチルゴム、エチレンプロピレングム、ポリエチレン、熱可塑性エラストマー、ポリブチレンテレフタレート、からなる群から一種類または複数種類を選択したものである。

## 【0019】

請求項2においては、前記マクロライド系化合物が、一般式(I)で表されるトリシクロ化合物またはその医薬として許容される塩であるものである。

## 【0020】

請求項3においては、前記トリシクロ化合物(I)が、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の隣接するそれぞれの対が、それらが結合する炭素原子との間に形成されたもう一つの結合を形成しており、

R<sup>8</sup>とR<sup>23</sup>は独立して水素原子、

R<sup>9</sup>はヒドロキシ基、

R<sup>10</sup>はメチル、エチル、プロピルまたはアリル基、

Xは(水素原子、水素原子)またはオキシ基、

Yはオキシ基、

R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>とR<sup>22</sup>はそれぞれメチル基、

R<sup>24</sup>は、3-R<sup>20</sup>-4-R<sup>21</sup>-シクロヘキシル基、

その中で、R<sup>20</sup>はヒドロキシ、アルキルオキシ、オキシ、

または-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、

およびR<sup>21</sup>はヒドロキシ、-OCN、アルキルオキシ、適当な置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ、-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、保護されたヒドロキシ、クロロ、ブロモ、ヨード、アミノオキザリルオキシ、アジド基、p-トリルオキシチオカルボニルオキシ、

またはR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>CHCOO- (式中、R<sup>25</sup>は所望により保護されていてよいヒドロキシ基、または保護されたアミノ基、およびR<sup>26</sup>は水素原子またはメチル)、

またはR<sup>20</sup>とR<sup>21</sup>は一緒になって、エポキシド環の酸素原子を形成し、そしてnは1または2で示される化合物であるものである。

## 【0021】

請求項4においては、前記トリシクロ化合物(I)が、17-アリル-1, 14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシ

ル) -1-メチルビニル]-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.04.9]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオンまたはその水和物であるものである。

#### 【0022】

請求項5においては、前記エアゾール組成物は、液化ヒドロフルオロアルカンを含有するものである。

#### 【0023】

請求項6においては、前記エアゾール組成物は、中鎖脂肪酸トリグリセライドを含有するものである。

#### 【0024】

請求項7においては、前記封入容器が定量噴霧式吸入器であって、該定量噴霧式吸入器のバルブ部を構成する材料として、ブチルゴム、エチレンプロピレンゴム、ポリエチレン、熱可塑性エラストマー、ポリブチレンテレフタレート、からなる群から一種類または複数種類を選択したものである。

#### 【0025】

##### 【発明の実施の形態】

次に、発明の実施の形態を説明する。

図1は不使用时における定量噴霧式吸入器の側面断面図、図2は使用時における定量噴霧式吸入器の側面断面図、図3は40℃、RH75%加速試験におけるエアゾール組成物中の残存主薬量の経時変化とガスケットを構成する材料との関係を示す図、図4は40℃、RH75%加速試験におけるエアゾール組成物中の残存主薬量の経時変化とプロテクションリングを構成する材料との関係を示す図である。

#### 【0026】

以下では図1および図2を用いて本発明の封入容器における実施の一形態である定量噴霧式吸入器1の詳細構成について説明する。

なお、以下の説明においては、便宜上図1中の矢印Aの方向を「上」とする。

また、以下の説明においては、タクロリムスからなる主薬と、中鎖脂肪酸トリ

グリセライドからなる分散剤と、液化ヒドロフルオロアルカンからなる噴射剤と、を含有するエアゾール組成物を封入容器に封入する場合について記述するが、本発明はこれに限定されず、マクロライド系化合物を含有するエアゾール組成物を封入する封入容器に広く適用可能である。さらに、分散剤はエアゾール組成物に必須のものではなく、必要時に適宜含有されるものである。

#### 【0027】

図1に示す如く、定量噴霧式吸入器1は主に、容器部2、蓋部3、バルブ部4で構成される。

容器部2はエアゾール組成物を封入するための容器の胴体を構成する部材であり、下面が開口し、上面が閉塞された略円筒形状を呈している。本実施例においては、容器部2はアルミニウム合金で構成されている。

蓋部3は、エアゾール組成物を容器部2内に充填後、密封するための蓋としての機能と、定量噴霧式吸入器1にバルブ部4を固定するための固定部材としての機能とを備える。

本実施例においては、蓋部3は容器部2と同じくアルミニウム合金で構成され、その形状は上面が開口し、下面が閉塞された略円柱形状である。また、蓋部3の下面中央部は下方に膨出し、膨出部3aが形成される。蓋部3の内側にはバルブ部4が配置され、膨出部3aを側方からカシメ変形させることにより、バルブ部4が蓋部3に固定される。

このとき、該膨出部3aの略中央には孔が穿設され、バルブ部4を構成する部材の一つである摺動部材8が該孔より下方に突出する。容器部2と、蓋部3と、バルブ部4とで囲まれる空間である封入室13には前記エアゾール組成物が封入される。

#### 【0028】

バルブ部4は、蓋部3と容器部2との接触部位または蓋部3とバルブ部4との接触部位においてエアゾール組成物が外部に漏れるのを防止するガスケット（パッキン）としての機能と、使用時に該エアゾール組成物を定量噴霧式吸入器1の外部に定量噴霧する機能とを兼ねている。

本実施例におけるバルブ部4は主にハウジング5、ネックガスケット7、摺動

部材 8、バネ 9、リング部材 10、第一ガスケット 11、第二ガスケット 12 等で構成される。

#### 【0029】

ハウジング 5 は直径の異なる二つの円筒を積層した形状であり、ハウジング 5 の上半部の直径が小さく、ハウジング 5 の下半部の直径が大きく形成される。また、ハウジング 5 の最上面は閉塞されるとともに最下面は開口されている。ハウジング 5 の上半部の内部にはバネ 9 が配置される。

ハウジング 5 の上半部の外周面にはスリット 5a・5a・5a が穿設され、該スリット 5a・5a・5a により、ハウジング 5 の上半部の内部空間であるバネ室 14 と、エアゾール組成物が封入されている空間である封入室 13 とが連通される。

#### 【0030】

プロテクションリング（図 1 および図 2 においては図示を省略）は、略リング形状の部材であり、ネックガスケット 7 とともにハウジング 5 の上半部に外嵌される。ネックガスケット 7 は略中央に孔が穿設された略円盤形状の部材である。

蓋部 3 の上縁部を、容器部 2 の側面に周方向に設けられた凹みである凹み部 2a に沿って内側に変形させると、容器部 2 の下縁部が下方に押し下げられる。

#### 【0031】

このように構成することにより、ネックガスケット 7 の下面と蓋部 3 の下面内壁とが密着するとともに、容器部 2 の下縁部がネックガスケット 7 の上面に当接する。

そして、ネックガスケット 7 が弾性変形（または塑性変形）して、ネックガスケット 7 に穿設された孔の端面とハウジング 5 の外周面とが密着する。

従って、定量噴霧式吸入器 1 の内部空間である封入室 13 の気密性が確保される。

#### 【0032】

摺動部材 8 は略円柱形状の部材であり、ハウジング 5 に上下方向に摺動可能に收容される。摺動部材 8 の側面中途部には周方向に突出した二箇所の係止部 8a・8b が形成される。バネ 9 はハウジング 5 上半部の内部空間であるバネ室 14

に收容され、摺動部材 8 の側面上部に形成された係止部 8 a に係合して摺動部材 8 を下方に付勢している。

### 【0033】

一方、ハウジング 5 の下半部には、上方から下方に向けて順に、第一ガスケット 11、リング部材 10 および第二ガスケット 12 が收容される。第一ガスケット 11 および第二ガスケット 12 は、略円盤形状の部材であり、摺動部材 8 の外周面と気密的に摺接する。なお、リング部材 10 は第一ガスケット 11 および第二ガスケット 12 をそれぞれ投薬室 15 の上端および下端に保持するための部材である。

従って、第一ガスケット 11、第二ガスケット 12、リング部材 10 および摺動部材 8 の外周面で囲まれた空間である投薬室 15 は、図 1 に示す不使用時において定量噴霧式吸入器 1 の外部と気密的に区画され、図 2 に示す使用時において封入室 13 と気密的に区画される。また、投薬室 15 の容積は、定量噴霧式吸入器 1 から噴霧される一回分のエアゾール組成物の量と略同じに構成されている。

### 【0034】

摺動部材 8 の側面中途部に形成された係止部 8 b は、係止部 8 a より下方かつ投薬室 15 内となる位置に形成されている。

従って、バネ 9 により下方に付勢された摺動部材 8 は、図 1 に示す不使用時においては、係止部 8 b が第二ガスケット 12 の上面に当接した位置で静止している。

### 【0035】

摺動部材 8 には連通経路 16 および噴霧経路 17 が穿設されるとともに、摺動部材 8 の下部は蓋部 3 の膨出部 3 a に穿設された孔から下方（すなわち、定量噴霧式吸入器 1 の外部）に突出している。

### 【0036】

本発明の封入容器は、マクロライド系化合物を吸着することがない材料のみで構成されることが好ましい。このような材料の例としては、アルミニウム合金やステンレス鋼等の金属材料が挙げられる。

しかし、本実施例の定量噴霧式吸入器 1 のように、複雑な構造を有し、かつサ

イズの小さいバルブ部 4 を備える場合、前記金属材料でバルブ部 4 を構成することはコスト的な問題がある。

そのため、バルブ部 4 を構成する材料として、マクロライド系化合物を吸着することがない樹脂材料、すなわちブチルゴム、エチレンプロピレンゴム、ポリエチレン、熱可塑性エラストマー、ポリブチレンテレフタレート of the いくつか、を用いることが好ましい。

#### 【0037】

本発明の実施の一形態である定量噴霧式吸入器 1 の場合、バルブ部 4 を構成する部材のうち、ハウジング 5、摺動部材 8 およびリング部材 10 はポリブチレンテレフタレート (Polybutylene Terephthalate; PBT) からなり、プロテクションリングはポリエチレン (Polyethylene; PE) からなり、ネックガスケット 7 は APE (ブチルゴムと高圧法低密度ポリエチレン (LDPE) の混合物) からなり、第一ガスケット 11 および第二ガスケット 12 はブチルゴムからなる。また、バネ 9 はステンレス鋼からなる。

なお、本発明の封入容器を構成する材料の組み合わせは、上記定量噴霧式吸入器 1 の場合に限定されるものではない。

#### 【0038】

図 1 に示す如く、不使用時 (係止部 8b が第二ガスケット 12 の上面に当接し、摺動部材 8 が最も下方に摺動しているとき) においては、連通経路 16 の上下端の開口部が、それぞれ第一ガスケット 11 を挟んで上下に配置される。なお、バネ室 14 と封入室 13 とは不使用時および使用時の区別なく連通されている。

一方、噴霧経路 17 の上端は摺動部材 8 の外周面の中途部に開口されるとともに、噴霧経路 17 の他端である噴霧口 17a は摺動部材 8 の下端面に開口される。不使用時においては、摺動部材 8 の外周面に開口された噴霧経路 17 の上端は第二ガスケット 12 の下方に位置しており、投薬室 15 と定量噴霧式吸入器 1 の外部とは連通されていない。

従って、不使用時には封入室 13 と投薬室 15 とが連通され、投薬室 15 には略一回分の噴霧量となるエアゾール組成物が収容されている。

## 【0039】

図2に示す如く、使用時（摺動部材8が上方に摺動したとき）には、連通路16の上下端の開口部はいずれも第一ガスケット11よりも上方となる位置に配置される。

一方、噴霧経路17の上端は第一ガスケット11よりも下方、かつ第二ガスケット12よりも上方に位置する。

すなわち、使用時には、封入室13と投薬室15とが連通されておらず、投薬室15と定量噴霧式吸入器1の外部とが連通される。

このとき、投薬室15内のエアゾール組成物の圧力は封入室13内のエアゾール組成物の圧力と略同じであり、大気圧よりも高く設定されているため、投薬室15に収容されていた略一回分の噴霧量となるエアゾール組成物が噴霧口17aより定量噴霧式吸入器1の外部に噴出される。

## 【0040】

なお、本発明の封入容器の一実施例である定量噴霧式吸入器1においては、該定量噴霧式吸入器1を構成する部材の一部であるバルブ部4を、マクロライド系化合物を吸着することがない樹脂材料、すなわちブチルゴム、エチレンプロピレンゴム、ポリエチレン、熱可塑性エラストマー、ポリブチレンテレフタレートの内いずれか、で構成し、残りの部材（容器部2および蓋部3）は金属材料（アルミニウム合金）で構成したが、これに限定されず、封入容器を構成する部材の全部を前記マクロライド系化合物を吸着することがない樹脂材料で構成することも可能である。

## 【0041】

以下では、図3および図4を用いて、本発明に係るエアゾール組成物の主薬であるマクロライド系化合物の一例であるタクロリムスを用いた吸着性確認試験の結果について説明する。

なお、以下の試験に用いられたエアゾール組成物の組成は、主薬であるタクロリムスが2.5 [mg]、分散剤である中鎖脂肪酸トリグリセライドが47.5 [mg]、噴射剤である液化ヒドロフルオロアルカンが10 [ml]であり、前記定量噴霧式吸入器1に封入されるエアゾール組成物と略同じ組成で作製された

また、中鎖脂肪酸トリグリセライドの具体例としてはミグリオール（サソールの商標）、パナセート（日本油脂の商標）、ココナード（花王の商標）、ミリトール（ヘンケルー白水の商標）GM、ODO（日清製油の商標）等の市販品が挙げられる。さらに、液化ヒドロフルオロアルカンの具体例としては、HFA-134a、HFA-227等が挙げられる。

#### 【0042】

図3は40℃、RH75%加速試験におけるエアゾール組成物中の残存主薬量の経時変化と、ガスケットを構成する材料と、の関係を示す図である。より詳細には、図3中の縦軸は試験開始時における検体中の主薬の量を100%としたときの検体中の主薬量を示し、横軸は経過時間を示す。

図3に示す試験においては、定量噴霧式吸入器1に封入される量の前記エアゾール組成物からなる検体を計三検体作製し、第一ガスケット11と同じ形状に成形されたブチルゴム（Butyl Rubber）、エチレンプロピレンゴム（Ethylene Propylene Diene Methylene Linkage；エチレンプロピレンジエン三元共重合体）、クロロプレンゴム（Chloroprene Rubber）を該検体にそれぞれ浸漬し、該検体を40℃、相対湿度（RH）75%の環境下に静置した。

#### 【0043】

図3に示す如く、従来の定量噴霧式吸入器のガスケット群（第一ガスケット、第二ガスケットまたはネックガスケット）に用いられるクロロプレンゴムの場合、時間の経過とともに検体中の主薬の量は減少している。すなわち、検体に浸漬されたクロロプレンゴムからなるガスケットに主薬であるタクロリムスが吸着されたことを示している。

また、本実施例の定量噴霧式吸入器1のバルブ部4に用いられるブチルゴムまたはエチレンプロピレンゴムの場合でも時間の経過とともに検体中の主薬の量は減少しているが、その減少量はクロロプレンゴムに比べて小さい。

#### 【0044】

図4は40℃、RH75%加速試験におけるエアゾール組成物中の残存主薬量

の経時変化と、バルブ部 4 の付帯部材であるプロテクションリング（図 1 および図 2 においては図示を省略）を構成する材料と、の関係を示す図である。より詳細には、図 4 中の縦軸は試験開始時における検体中の主薬の量を 100% としたときの検体中の主薬量を示し、横軸は経過時間を示す。

図 4 に示す試験においては、定量噴霧式吸入器 1 に封入される量の前記エアゾール組成物からなる検体を計二検体作製し、プロテクションリングに成形されたポリエチレン（Polyethylene）と、ナイロン-66（Nylon-66）とを該検体にそれぞれ浸漬し、該検体を 40℃、相対湿度（RH）75% の環境下に静置した。

#### 【0045】

図 4 に示す如く、従来の定量噴霧式吸入器のプロテクションリングに用いられるナイロン-66 の場合、時間の経過とともに検体中の主薬の量は減少している。すなわち、検体に浸漬されたナイロン-66 からなるプロテクションリングに主薬であるタクロリムスが吸着されたことを示している。

また、本実施例の定量噴霧式吸入器 1 のバルブ部 4 に用いられるポリエチレンの場合でも時間の経過とともに検体中の主薬の量は減少しているが、その減少量はナイロン-66 に比べて小さい。

#### 【0046】

以上の結果から、従来の封入容器を構成する材料であるクロロプレンゴムやナイロン-66 と比較して、本発明の封入容器を構成する材料であるブチルゴム、エチレンプロピレンゴムおよびポリエチレンはマクロライド系化合物の吸着量が小さいことが明らかとなった。また、熱可塑性エラストマー（Thermoplastic Elastomers; TPE）やポリブチレンテレフタレート（Polybutylene Terephthalate; PBT）もマクロライド系化合物の吸着量が小さく、本発明に係るエアゾール組成物の封入容器の材料に適している。

#### 【0047】

以上の如く、マクロライド系化合物を含有するエアゾール組成物が封入される封入容器において、該封入容器の一部または全部（本実施例の場合、定量噴霧式

吸入器 1 のバルブ部 4) を構成する材料として、ブチルゴム、エチレンプロピレングム、ポリエチレン、熱可塑性エラストマー、ポリブチレンテレフタレート、からなる群から一種類または複数種類を選択することにより、該封入容器に前記エアゾール組成物を封入したときに容器を構成する材料にマクロライド系化合物が吸着されて封入容器内のエアゾール組成物の組成が経時変化することがなく、長期間保管可能である。

#### 【0048】

##### 【発明の効果】

本発明は、以上のように構成したので、以下に示すような効果を奏する。

#### 【0049】

即ち、請求項 1 に示す如く、マクロライド系化合物を含有するエアゾール組成物が封入される封入容器において、

該封入容器を構成する材料として、ブチルゴム、エチレンプロピレングム、ポリエチレン、熱可塑性エラストマー、ポリブチレンテレフタレート、からなる群から一種類または複数種類を選択したので、封入容器内のエアゾール組成物の組成が経時変化することがなく、長期間保管可能である。

#### 【0050】

請求項 2 に示す如く、前記マクロライド系化合物が、一般式 (I) で表されるトリシクロ化合物またはその医薬として許容される塩であるので、封入容器内のエアゾール組成物の組成が経時変化することがなく、長期間保管可能である。

#### 【0051】

請求項 3 に示す如く、前記トリシクロ化合物 (I) が、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> の隣接するそれぞれの対が、それらが結合する炭素原子との間に形成されたもう一つの結合を形成しており、

R<sup>8</sup> と R<sup>23</sup> は独立して水素原子、

R<sup>9</sup> はヒドロキシ基、

R<sup>10</sup> はメチル、エチル、プロピルまたはアリル基、

X は (水素原子、水素原子) またはオキシ基、

Y はオキシ基、

R14、R15、R16、R17、R18、R19とR22はそれぞれメチル基、

R24は、3-R20-4-R21-シクロヘキシル基、  
その中で、R20はヒドロキシ、アルキルオキシ、オキソ、  
または-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、

およびR21はヒドロキシ、-OCN、アルキルオキシ、適当な置換基を有していてもよいヘテロアリアルオキシ、-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、保護されたヒドロキシ、クロロ、ブロモ、ヨード、アミノオキサリルオキシ、アジド基、p-トリルオキシチオカルボニルオキシ、

またはR25R26CHCOO-（式中、R25は所望により保護されていてよいヒドロキシ基、または保護されたアミノ基、およびR26は水素原子またはメチル）、

またはR20とR21は一緒になって、エポキシド環の酸素原子を形成し、そしてnは1または2で示される化合物であるので、封入容器内のエアゾール組成物の組成が経時変化することがなく、長期間保管可能である。

#### 【0052】

請求項4に示す如く、前記トリシクロ化合物（I）が、17-アリル-1，14-ジヒドロキシ-12-〔2-（4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル）-1-メチルビニル〕-23，25-ジメトキシ-13，19，21，27-テトラメチル-11，28-ジオキサ-4-アザトリシクロ〔22.3.1.04.9〕オクタコス-18-エン-2，3，10，16-テトラオンまたはその水和物であるので、封入容器内のエアゾール組成物の組成が経時変化することがなく、長期間保管可能である。

#### 【0053】

請求項5に示す如く、前記エアゾール組成物は、液化ヒドロフルオロアルカンを含有するので、封入容器内のエアゾール組成物の組成が経時変化することがなく、長期間保管可能である。

#### 【0054】

請求項6に示す如く、前記エアゾール組成物は、中鎖脂肪酸トリグリセライド

を含有するので、封入容器内のエアゾール組成物の組成が経時変化することがなく、長期間保管可能である。

### 【0055】

請求項7に示す如く、前記封入容器が定量噴霧式吸入器であって、該定量噴霧式吸入器のバルブ部を構成する材料として、ブチルゴム、エチレンプロピレンゴム、ポリエチレン、熱可塑性エラストマー、ポリブチレンテレフタレート、からなる群から一種類または複数種類を選択したので、封入容器内のエアゾール組成物の組成が経時変化することがなく、長期間保管可能である。

### 【図面の簡単な説明】

#### 【図1】

不使用時における定量噴霧式吸入器の側面断面図。

#### 【図2】

使用時における定量噴霧式吸入器の側面断面図。

#### 【図3】

40℃、RH75%加速試験におけるエアゾール組成物中の残存主薬量の経時変化とガスケットを構成する材料との関係を示す図。

#### 【図4】

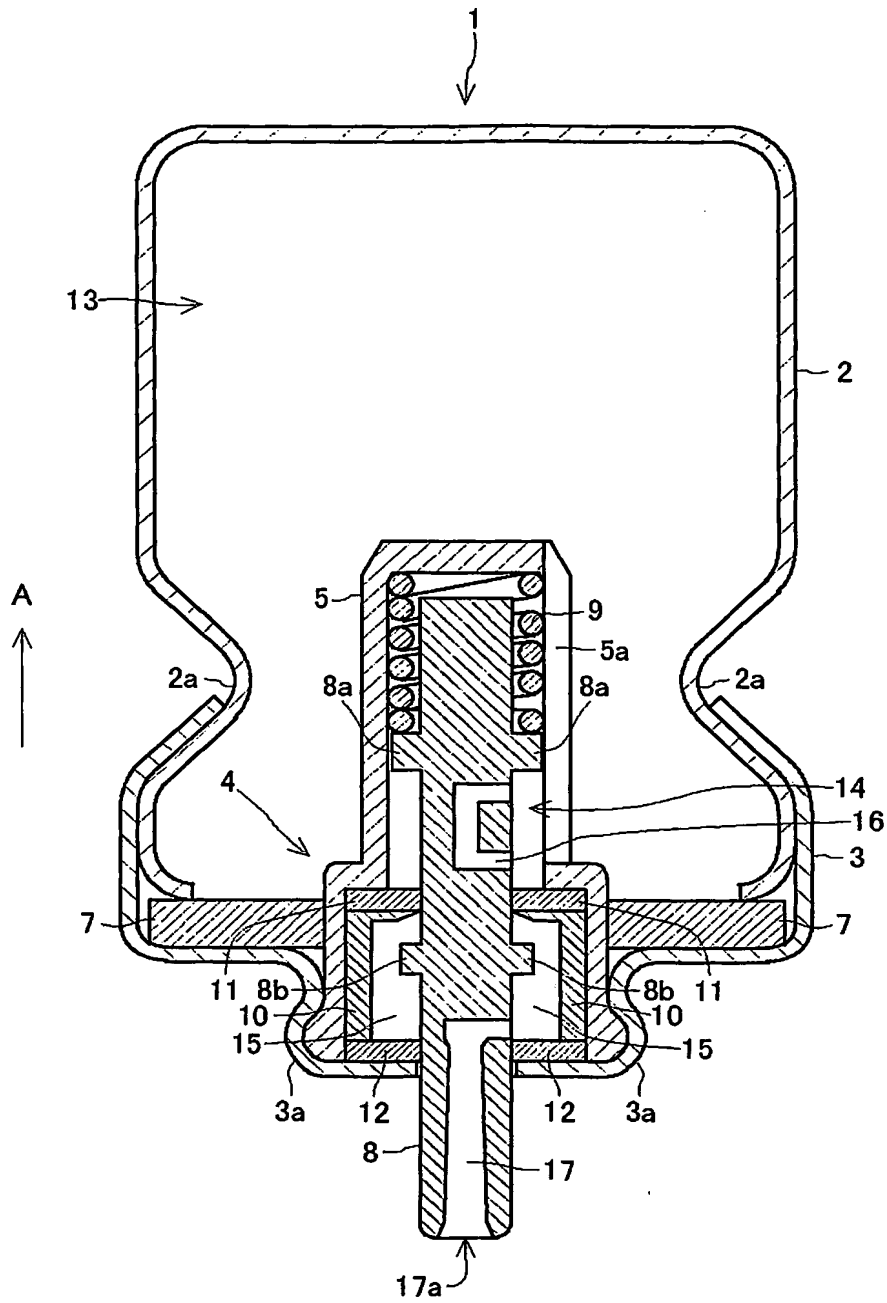
40℃、RH75%加速試験におけるエアゾール組成物中の残存主薬量の経時変化とプロテクションリングを構成する材料との関係を示す図。

### 【符号の説明】

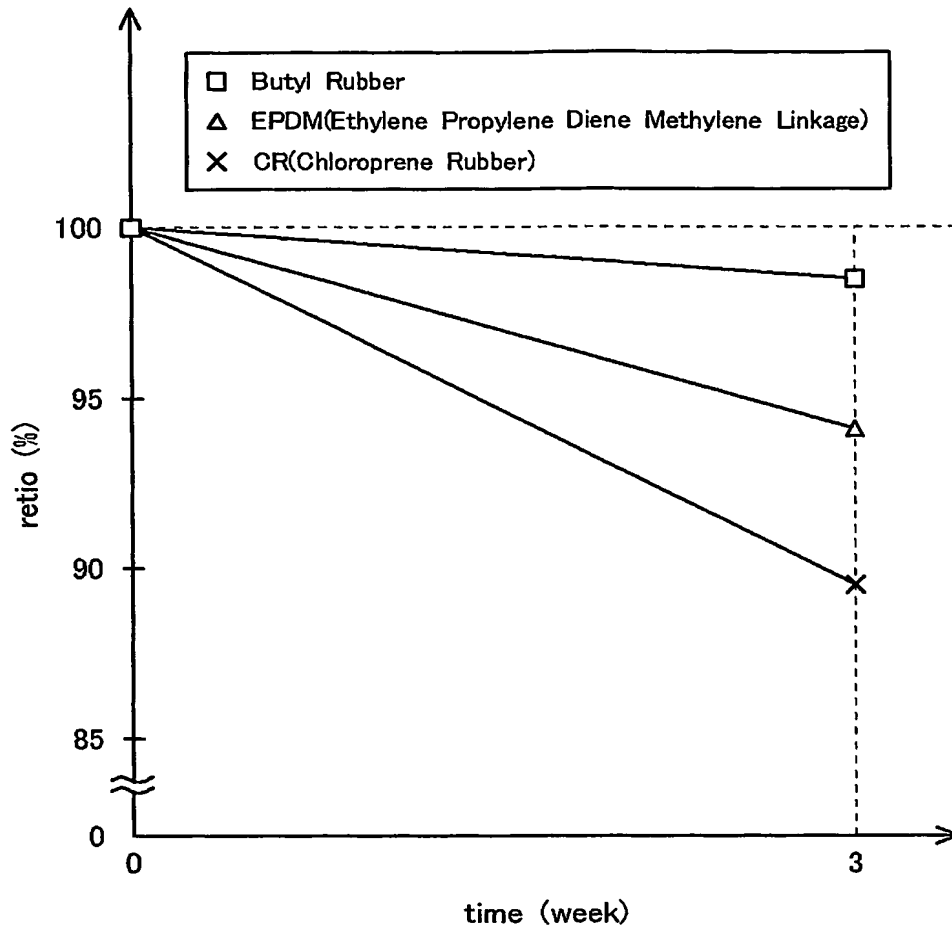
- 1 定量噴霧式吸入器（封入容器）
- 4 バルブ部



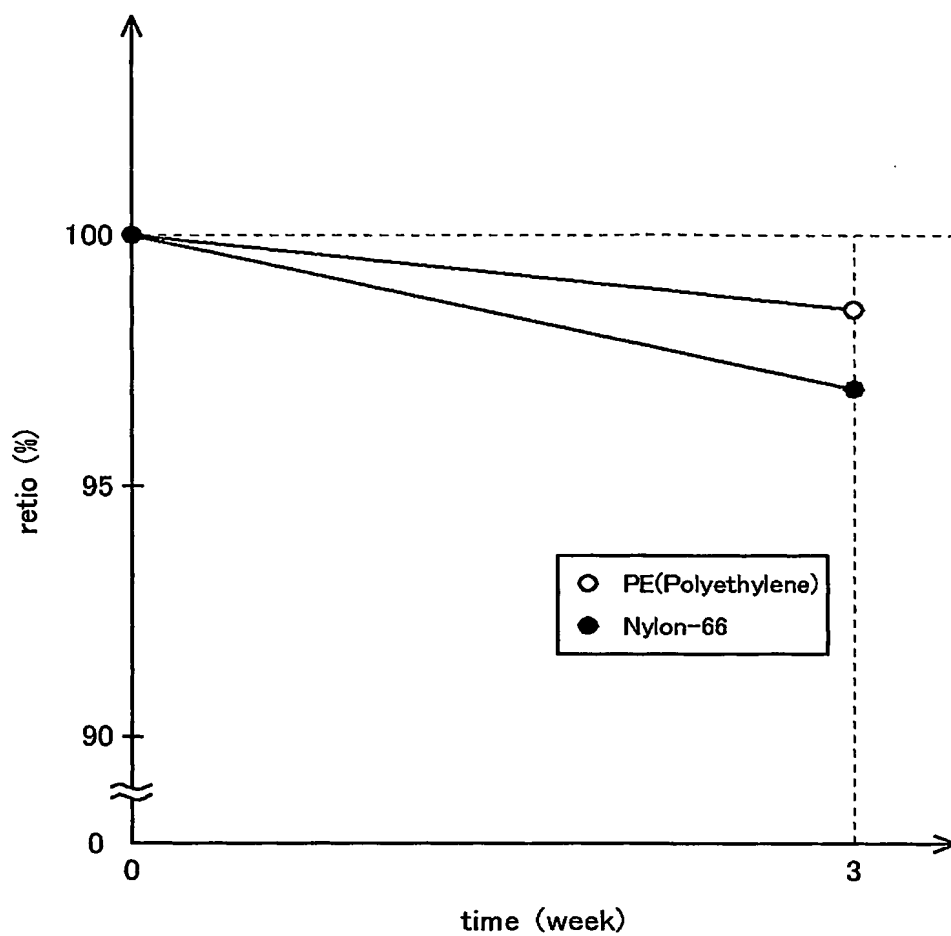
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 マクロライド系化合物からなる主薬と、中鎖脂肪酸トリグリセライドからなる分散剤と、液化ヒドロフルオロアルカンからなる噴射剤と、を含有するエアゾール組成物が封入される定量噴霧式吸入器のバルブ部をポリアセタールやポリアミド、クロロプレンゴム等の樹脂で構成すると、主薬であるマクロライド系化合物が該バルブ部を構成する樹脂に一部吸着される場合がある。

【解決手段】 ブチルゴム、エチレンプロピレンゴム、ポリエチレン、熱可塑性エラストマー、ポリブチレンテレフタレート、からなる群から一種類または複数種類の材料を選択して、定量噴霧式吸入器のバルブ部を構成した。

【選択図】 図 3

特願 2003-165161

出願人履歴情報

識別番号

[000005245]

1. 変更年月日

1990年 8月17日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

氏 名

藤沢薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**